



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 246 539 A1

4(51) C 07 C 69/96
C 07 C 68/02

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 C / 287 731 5	(22)	10.03.86	(44)	10.06.87
------	-----------------------	------	----------	------	----------

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1080 Berlin, Otto-Nuschke-Straße 22/23, DD

(72) Boeden, Hans-Friedrich, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Büttner, Dorothea; Rupprich, Christian, Dipl.-Ing.; Büttner, Werner, Dr. rer. nat., DD

(54) Verfahren zur Herstellung symmetrischer Kohlensäurediester

(57) Ziel ist es in einer ökonomisch günstigen, technisch einfach zu realisierenden Weise bisher schwer zugängliche symmetrische Kohlensäurediester mit guten Ausbeuten in hoher Reinheit zu gewinnen. Aufgabe ist es, eine effektive Phosgenabspaltung im Chlorameisensäureester zu erreichen. Die Lösung der Aufgabe erfolgt durch Umsatz von Chlorameisensäureester mit tertiären Aminen. Anwendungsgebiet der Erfindung ist die organische Synthesechemie, die medizinische Diagnostik und die chromatographische Stofftrennung.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung symmetrischer Kohlensäurediester der allgemeinen Formel $RO-CO-OR$, wobei die Gruppe R ein N-substituierter Hydroxylaminrest ist, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Chlorameisensäureester $Cl-CO-OR$ ($R = N$ -substituierter Hydroxylaminrest) in organischen Lösungsmitteln mit tertiären Aminen umgesetzt werden.
2. Verfahren nach Punkt 1., **dadurch gekennzeichnet**, daß der Rest R eine Succinimidyl-, Phthalimidyl-, 5-Norbornen-2,3-succinimidyl- oder ähnlich strukturierte Gruppierung ist.
3. Verfahren nach Punkt 1., **dadurch gekennzeichnet**, daß als tertiäre Amine sowohl Verbindungen geringer Nucleophilie wie N,N-Dimethylanilin, N-Methylmorpholin, Triethylamin, Pyridin als auch solche hoher Nucleophilie wie Dimethylaminopyridin, N-Methylimidazol, Diazabicyclo[2.2.0]octan, Diaza-bicyclo[5.4.0]undecen im Verhältnis von 0,5 bis 5,0, vorzugsweise 0,5 bis 2,0 Mol pro Mol Chlorameisensäureester eingesetzt werden.
4. Verfahren nach Punkt 1., **dadurch gekennzeichnet**, daß als Lösungsmittel wasserfreie organische Verbindungen wie Toluol, Benzen, Chloroform, Methylenchlorid oder polare Verbindungen wie Aceton, Dioxan, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid u. a. eingesetzt werden.
5. Verfahren nach Punkt 1., **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktion im Temperaturbereich von 0 bis 50°C, vorzugsweise von 5 bis 30°C vorgenommen wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von symmetrischen Kohlensäurediestern, die in der Peptidchemie zur Einführung von Aminoschutzgruppen oder zur Aktivierung von N-geschützten Aminosäuren und darüber hinaus zur Aktivierung von Hydroxylgruppenhaltigen Polymeren oder zur Herstellung aktivierter Ester vielfältige Anwendung finden. Anwendungsgebiete sind die organische Synthesechemie und die medizinische Diagnostik und chromatographische Stofftrennung (Affinitätschromatographie).

Charakteristik der bekannten technischen Verfahren

Die Bildung von symmetrischen und unsymmetrischen Kohlensäurediestern aus Alkoholen und Phosgen bzw. Chlorameisensäureestern ist eine weit anwendbare Reaktion (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage, Erweiterungs- und Folgebände, E 4, Stuttgart 1983). Während symmetrische Kohlensäurediester aliphatischer Alkohole leicht gebildet werden, erfordert die Synthese der symmetrischen Kohlensäurediester von Phenolen oder die Umsetzung von N-substituierten Hydroxylaminderivaten relativ drastische Reaktionsbedingungen bzw. kompliziertere Synthesewege und verläuft mit geringeren Ausbeuten.

Die bei der Synthese aromatischer Kohlensäurediester angewandte Umsetzung von Phenolen mit Chlorameisensäureestern in Gegenwart stöchiometrischer Mengen tertiärer Amine wie Dimethylanilin, Pyridin u. a. läßt sich nicht in guten Ausbeuten zur Stufe des symmetrischen Kohlensäurediesters führen, wenn von N-substituierten Hydroxylaminen und den entsprechenden Chlorameisensäureestern ausgegangen wird. Die Synthese von N,N-Disuccinimidyl-, N,N'-Diphthalimidyl- und N,N'-Bis(5-norbornen-2,3-succinimidyl)carbonat wird von H. Ogura et al. (Tetrahedron Letters, 1979, DE-OS 3016831, 1980) durch Umsetzung der Trimethylsilylderivate der Hydroxylaminverbindungen mit Phosgen bzw. durch Erhitzen von N-Hydroxysuccinimid mit Trichlormethylchloroformiat in Ausbeuten bis zu max. 80% im Falle des N,N'-Disuccinimidylcarbonats beschrieben. Angaben zu Ausbeuten der anderen symmetrischen Kohlensäurediester sind nicht enthalten.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, in einer ökonomisch günstigen, technisch einfach zu realisierenden Weise bisher schwer zugängliche symmetrische Kohlensäurediester mit guten Ausbeuten in hoher Reinheit zu gewinnen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

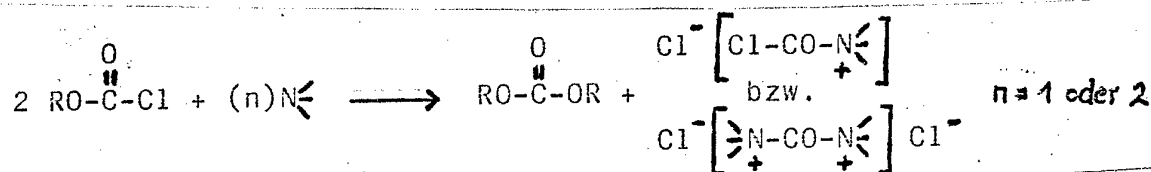
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine effektive Phosgenabspaltung im Chlorameisensäureester zu erreichen.

Es wird gezeigt, daß relativ leicht zugängliche Chlorameisensäureester $Cl-CO-OR$, die durch Umsetzung von Phosgen und N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarboximid und N-Hydroxyphthalimid erhalten werden, gute Ausgangsstoffe für die Synthese von symmetrischen Kohlensäurediestern sind.

Die in organischen Lösungsmitteln wie Dioxan, Aceton, Acetonitril, Benzen, Chloroform u. a. gelösten Chlorameisensäureester reagieren nach Zusatz von tertiären Aminen — teilweise spontan — unter Bildung der symmetrischen Kohlensäurediester. Die Reaktion verläuft in Abhängigkeit von der eingesetzten Base und dem verwendeten Lösungsmittel bei Temperaturen im Bereich von 0 bis 50°C innerhalb von wenigen Minuten bis zu 48 Stunden praktisch vollständig.

Wesentlich für den Ablauf der Reaktion ist die vollständige Abwesenheit von Wasser.

Unter diesen Bedingungen ist eine basenkatalysierte Reaktion des Chlorameisensäureesters mit hydrolytisch gebildetem N-substituierten Hydroxylamin auszuschließen. Die Umsetzung zwischen den Chlorameisensäureestern und tert. Aminen läßt sich formal durch die Abspaltung von 1 Mol Phosgen aus 2 Mol Chlorameisensäureester nach folgender Gleichung beschreiben:



Das abgespaltene Phosgen wird in Form von Ammoniumsalzen gebunden, wobei je nach Art des verwendetenamins mono- oder di-Ammoniumsalze, die gut wasserlöslich sind und leicht entfernt werden können, gebildet werden.

Um möglichst hohe Ausbeuten zu erzielen, erfolgt die Aufarbeitung der Reaktionsansätze in der Weise, daß sofort nach Beendigung der Reaktion durch Zugabe von verdünnten wäßrigen Säuren ein saurer pH-Wert eingestellt wird, bei dem die gebildeten symmetrischen Kohlensäurediester stabil sind.

Für präparative Zwecke eignen sich mit Wasser nicht mischbare Verbindungen wie Benzen, Toluol, Chloroform, Methylenchlorid u. a. als Lösungsmittel. Nach abgeschlossener Reaktion und Ausschütteln mit wäßriger Säure befindet sich der gebildete Kohlensäurediester in der organischen Phase und kann durch Verdampfen des Lösungsmittels und gegebenenfalls Umkristallisieren aus organischen Lösungsmitteln in hoher Reinheit erhalten werden. Für weitere präparative Umsätze ist häufig die Reinheit des Rohproduktes ausreichend und die aminfreie organische Phase kann direkt eingesetzt werden.

Bei Verwendung organischer, mit Wasser mischbarer Lösungsmittel wird das Lösungsmittel sofort nach Beendigung der Reaktion im Vakuum entfernt, ein mit Wasser nicht mischbares organisches Lösungsmittel zugesetzt und eventuell überschüssiges Amin sofort durch Zugabe wäßriger Säuren in das entsprechende Salz überführt, damit eine möglichst verlustarme Aufarbeitung zum Endprodukt erfolgen kann.

Die Reaktionstemperatur wird zur Vermeidung von Nebenreaktionen nicht über 50°C gesteigert. Durch die Wahl des tertiärenamins und des Lösungsmittels ist es möglich, eine vollständige Umsetzung bereits nach wenigen Minuten zu erreichen.

Im Prinzip ist es möglich, anstelle der isolierten Chlorameisensäureester Reaktionsgemische einzusetzen, die durch Umsetzung der Na-Salze der N-substituierten Hydroxylamine mit Phosgen nach Vertreiben des Phosgens und Abtrennen des entstehenden Natriumchlorids in bekannter Weise für die Herstellung der entsprechenden Chlorameisensäureester erhalten werden. Diese Reaktionsführung ist besonders vorteilhaft, wenn die Chlorameisensäureester, wie im Falle des N-Chloroxycarbonylsuccinimids, sehr hydrolyseempfindlich sind und geringe Stabilität aufweisen.

Im Vergleich zu bekannten Verfahren zur Herstellung des entsprechenden Kohlensäurediesters, ist bei ausreichend stabilen Chlorameisensäureestern — wie im Falle des N-Chloroxycarbonyl-5-norbornen-2,3-dicarboximids — eine besonders leichte Zugänglichkeit der Kohlensäurediester in hoher Ausbeute und Reinheit gegeben.

Ausführungsbeispiele

Zur weiteren Erläuterung der Erfindung dienen die folgenden Beispiele.

Beispiel 1

2,4 g (0,01 Mol) N-(Chlorcarbonyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid werden in 20 ml trockenem Acetonitril gelöst. Dazu gibt man langsam unter Rühren bei ca. 20°C eine Lösung von 1,0 g (0,01 Mol) Triethylamin in 5 ml trockenem Acetonitril. 10 Minuten nach erfolgter Zugabe wird die Reaktionslösung im Vakuum bei 20°C eingeeengt. Der Rückstand wird in 30 ml Chloroform aufgenommen und diese Lösung nacheinander mit je 10 ml 0,5 N HCl, 10 ml Wasser, 10 ml 3%ige NaHCO₃-Lösung und anschließend 3× mit 10 ml Wasser im Schütteltrichter gewaschen. Die Chloroformphase wird mit Na₂SO₄ getrocknet und nach Filtrieren im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird danach 3× mit je 50 ml Benzin (Sdp. 80–120°C) unter Erwärmen extrahiert oder aus Acetonitril umkristallisiert und im Vakuumexsikkator über Zeosorb 5A getrocknet.

Ausbeute: 1,0 g (52% d. Th.) N,N'-Bis(5-norbornen-2,3-dicarboximidyl)-carbonat

F. (Zersetzung): 241–246°C

IR-Spektrum (KBr): 1745 cm⁻¹ für die Carbonat-C=O-Gruppe

1790 und 1850 cm⁻¹ für die Amid-C=O-Gruppe

C,H,N-Analyse (C ₁₉ H ₁₆ O ₇ N ₂):	C	H	N
ber.	59,38	4,20	7,29
gef.	59,52	4,11	7,34

Massenspektroskopie: Molekülpeak bei 384

Beispiel 2

0,48 g (2 mmol) N-(Chlorcarbonyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid werden in 50 ml trockenem Benzen gelöst und wie unter Beispiel 1 beschrieben, 0,24 g (2 mmol) 4-Dimethylaminopyridin in 5 ml trockenem Benzen hinzugegeben. Diese Lösung wird mit jeweils 5 ml 0,5 N HCl, Wasser, NaHCO₃-Lösung und 3× mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase mit Na₂SO₄ wird die Lösung im Vakuum bei 20°C eingeeengt und der Rückstand im Vakuumexsikkator über Zeosorb 5A getrocknet.

Das IR-Spektrum der Verbindung ist identisch mit dem nach Beispiel 1 erhaltenen Produkt.

F. (Zers.): 241–245°C

Ausbeute: 0,33 g (85% d. Th.) N,N'-Bis(5-norbornen-2,3-dicarboximidyl)-carbonat.

Beispiel 3

2,4 g (0,01 Mol) N-(Chlorcarbonyloxy)-5-norbornen-2,3-dicarboximid werden in 50 ml trockenem 1,4-Dioxan gelöst und, wie unter Beispiel 1 beschrieben, mit 0,79 g (0,01 Mol) destilliertem Pyridin in 10 ml trockenem 1,4-Dioxan versetzt. Diese Lösung wird unter schwachem Rühren ca. 2 Tage bei etwa 20°C stehengelassen.

Durch die Aufnahme der IR-Spektren im Bereich $1900\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ kann die Vollständigkeit der Umsetzung überprüft werden. Ist die Reaktion abgeschlossen (vollständige Umsetzung des Chlorameisensäureesters) wird das Reaktionsgemisch, wie unter Beispiel 1 beschrieben, aufgearbeitet. Statt CHCl_3 kann auch CH_2Cl_2 benutzt werden. Ein Extrahieren des Endproduktes mit Benzin ist nicht notwendig.

Das IR-Spektrum der erhaltenen Verbindung ist identisch mit dem nach Beispiel 1 erhaltenen Produkt.

F. (Zers.): 243–246°C

Ausbeute: 1,7 g (88% d. Th.) N,N'-Bis(5-norbornen-2,3-dicarboximidyl)-carbonat.

Beispiel 4

1,8 g (0,01 Mol) N-(Chlorcarbonyloxy)-succinimid werden, wie unter Beispiel 3 beschrieben, mit 1,6 g (0,02 Mol) destilliertem Pyridin in trockenem Dioxan umgesetzt. Nach Aufarbeiten des Reaktionsgemisches wurde das N,N'-Disuccinimidylcarbonat in Form farbloser Kristalle erhalten.

F.: 212–215°C (umkristallisiert aus Acetonitril)

Ausbeute: 1,1 g (86% d. Th.)

Der Mischschmelzpunkt mit handelsüblichem N,N'-Disuccinimidylcarbonat (Polysciences) zeigte keine Depression.

IR-Spektrum (KBr): 1745 cm^{-1} für die Carbonat-C=O-Gruppe

1770 cm^{-1}

1830 cm^{-1} für die Amid-C=O-Gruppe

Massenspektrum: Molekülpeak bei 256.

Beispiel 5

0,45 g (2 mMol) N-(Chlorcarbonyloxy)-phthalimid werden, wie unter Beispiel 2 beschrieben, in 20 ml trockenem CH_2Cl_2 mit 0,17 g (2,1 mMol) N-Methylimidazol in 5 ml trockenem CH_2Cl_2 umgesetzt. Nach Aufarbeitung des Reaktionsgemisches wird das N,N'-Diphthalimididylcarbonat erhalten.

F.: 207–211°C

Ausbeute: 0,28 g (79% d. Th.)

IR-Spektrum (KBr): 1740 cm^{-1} für die Carbonat-C=O-Gruppe

1800 cm^{-1}

1855 cm^{-1} für die Amid-C=O-Gruppe

Massenspektrum: Molekülpeak bei 352.